

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья

УДК 616.155.392.8-036.12-08(09)

doi: 10.48612/agmu/2022.17.1.79.92

3.1.18. – Внутренние болезни
(медицинские науки)

3.1.28. – Гематология и переливание крови
(медицинские науки)

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕМИССИИ БЕЗ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

* Людмила Владимировна Заклякова¹, Елена Георгиевна Овсянникова¹,
Болеслав Наумович Левитан¹, Белла Амановна Шамгунова¹,
Илона Юрьевна Петелина¹, Мария Юрьевна Болгова¹,
Максим Алексеевич Вознюк¹, Иван Константинович Закляков²,
Любовь Сергеевна Овсянникова¹

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Александро-Мариинская областная клиническая больница, Астрахань, Россия

Аннотация. Хронический миелолейкоз – первое заболевание в гематологии и онкологии с доказанной генетической мутацией на уровне стволовых клеток, заключающейся в реципрокной транслокации t(9;22) (q34;q11) с образованием гибридного гена BCR-ABL (Ph⁺ хромосомы). За онкогенную трансформацию отвечает продуцируемый белок BCR-ABL – высокоактивная тирозинкиназа, ответственная за патогенез заболевания. До эры таргетных препаратов хронический миелолейкоз являлся одним из самых тяжелых гематологических злокачественных заболеваний с пессимистическим прогнозом, сегодня основная задача таргетной терапии хронического миелолейкоза заключается в успешном излечении пациента.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, иматиниб, глубокий молекулярный ответ, ремиссия без лечения, излечение

Для цитирования: Заклякова Л. В., Овсянникова Е. Г., Левитан Б. Н., Шамгунова Б. А., Петелина И. Ю., Болгова М. Ю., Вознюк М. А., Закляков И. К., Овсянникова Л. С. Клинический случай ремиссии без лечения хронического миелолейкоза // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 1. С. 79–92.

CLINICAL CASE OF TREATMENT-FREE REMISSION OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

Lyudmila V. Zaklyakova¹, Elena G. Ovsyannikova¹, Boleslav N. Levitan¹,
Bella A. Shamgunova¹, Pona Yu. Petelina¹, Maria Yu. Bolgova¹,
Maxim A. Voznyuk¹, Ivan K. Zaklyakov², Lyubov' S. Ovsyannikova¹

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Alexandro-Mariinsky Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russia

Abstract. Chronic myeloid leukemia is the first disease in hematology and oncology with a proven genetic mutation at the stem cell level, consisting in the reciprocal translocation of t(9; 22) (q34; q11) to form a hybrid BCR-ABL gene (Ph⁺ chromosomes). The oncogenic transformation is responsible for the produced protein BCR-ABL - a highly active tyrosine kinase responsible for the pathogenesis of the disease. Prior to the era of targeted drugs, chronic myeloid leukemia was one of the most severe hematological malignancies with a pessimistic prognosis, today the main task of targeted therapy of chronic myeloid leukemia is to successfully cure the patient.

* © Заклякова Л. В., Овсянникова Е. Г., Левитан Б. Н., Шамгунова Б. А., Петелина И. Ю., Болгова М. Ю., Вознюк М. А., Закляков И. К., Овсянникова Л. С., 2022

Keywords: chronic myeloid leukemia, imatinib, deep molecular response, remission without treatment, cure

For citation: Zaklyakova L. V., Ovsyannikova E. G., Levitan B. N., Shamgunova B. A., Petelina I. Yu., Bolgova M. Yu., Voznyuk M. A., Zaklyakov I. K., Ovsyannikova L. S. Clinical case of treatment-free remission of chronic myeloid leukemia. Astrakhan Medical Journal. 2022; 17 (1): 79–92 (in Russ.).

Введение. Хронический миелолейкоз (ХМЛ) ранее являлся одним из самых тяжелых гематологических заболеваний и при любой терапии, применявшейся до эпохи таргетных препаратов, имел пессимистический прогноз. Медиана продолжительности жизни больных ХМЛ составляла 44–51 месяц (неизбежно наступал переход в стадию акселерации и бластный криз), летальный исход наступал в 100 % случаев (кроме единичных удачных аллогенных трансплантаций костного мозга) [1].

ХМЛ – первое злокачественное заболевание крови человека с установленной генетической мутацией. Научное открытие мирового значения сделано учеными P.C. Nowell, D.A. Hungerford в 1960 г. (США, штат Пенсильвания, г. Филадельфия). Исследователи обнаружили в клетках костного мозга специфическую хромосомную аномалию в 21 паре хромосом – хромосому с укороченными верхними плечиками, которую назвали Филадельфийской (Ph) по начальным буквам города Филадельфии. Позже было уточнено, что патология возникает не в 21, а 22 паре хромосом [2, 3].

Новая эра в онкогематологии наступила в 1977 г.: было доказано, что ХМЛ является клональным заболеванием гемопоэтических стволовых клеток, которое возникает вследствие реципрокной транслокации t(9;22) (q34;q11) с образованием Ph⁺ хромосомы. Происходит слияние гена BCR (breakpoint cluster region), расположенного на 22 хромосоме, с протоонкогеном ABL (Abelson), перенесенным с 9 хромосомы на 22. Продуктом патологического, слитного (гибридного) гена BCR-ABL является гибридный белок BCR-ABL – высокоактивная тирозинкина, вызывающая онкогенную трансформацию. Именно он запускает весь механизм развития ХМЛ, увеличивая пролиферативную активность злокачественных клеток (без какого-либо влияния факторов роста), ингибирует их апоптоз, снижает межклеточное взаимодействие и адгезию к белкам стромы костного мозга. Эти процессы способствуют прогрессирующему росту популяции злокачественных клеток в костном мозге, периферической крови и органах (главным образом в печени и селезенке). У 90–95 % больных ХМЛ Ph-хромосома определяется в 95–100 % метафаз. В зависимости от места разрыва образуются три формы белка BCR-ABL: p190, p210 и p230 [4, 5]. Расшифрованный механизм патогенеза ХМЛ на генетическом и молекулярном уровнях был стартом для изучения таргетной (целенаправленной, точечной) терапии этого заболевания, заключавшейся в применении специфических ингибиторов BCR-ABL тирозинкиназы. Онколог и исследователь В. Druker входил в группу ученых фармацевтической компании Novartis Pharma и внес основной вклад в создание лекарственного препарата. Изучая более 10 лет особенности ХМЛ, он установил, что заболевание связано с наличием в клетке тирозинкиназы, которая является продуктом гена-мутанта – Ph⁺ хромосомы. К 1996 г. у одного среди множества изучаемых соединений с анти-тирозинкиназным действием (рабочий шифр STI571) обнаружена выраженная эффективность на изолированных клетках костного мозга. При его тестировании получен важный результат: жизнеспособность опухолевых клеток в образцах снижалась на 92–98 %. Уже через 2 года были проведены первые клинические испытания препарата на пациентах ХМЛ, который получил название Imatinib. Это было настоящим революционным прорывом в гематологии и онкологии, начавшим эру таргетных препаратов с целью патогенетического воздействия на опухолевый процесс и эрадикацию патологического клона клеток [6, 7, 8, 9, 10].

В 2001 г. стартовала Международная программа «Glivec International Patient Assistance Program» (GIPAP), в которую были включены страны Восточной Европы, Азии, Африки, Латинской Америки и Карибских островов. Согласно карте наблюдения, учитывались страна, пол, возраст пациента на момент регистрации, диагноз и дата его регистрации, продолжительность между датой диагностики заболевания и зачислением в программу (анализ предлеченности), дата включения в регистр, динамичность врачебного осмотра с анализом клинической и лабораторной токсичности препарата, исследования общего анализа крови, биохимических показателей, костного мозга, цитогенетических и молекулярных анализов. Программу курировал Международный союз по борьбе с раком (завершена в 2020 г.) [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20].

Цель: проанализировать клинический случай хронического миелолейкоза у больной, получавшей лечение по международной программе «Glivec International Patient Assistance Program» (GIPAP) с длительным глубоким молекулярным ответом (МО), отменой иматиниба («Гливек»), «Novartis Pharma», Швейцария) и ремиссией без лечения (РБЛ) в течение 22 месяцев с выполнением молекулярного мониторинга. Рассмотренный случай представляет интерес для понимания сути вопроса:

существует ли вероятность излечения заболевания при полной длительной эрадикации клона Ph⁺ клеток?

Материалы и методы исследования. В работе использованы: амбулаторная карта наблюдения у гематолога, выписки из гематологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Астраханской области «Александро-Мариинская областная клиническая больница» (ГБУЗ АО АМОКБ), выписки амбулаторного наблюдения из гематологического научного центра Российской академии медицинских наук (ГУ ГНЦ РАМН), карта динамического наблюдения за пациентом, согласно рекомендации GIPAP. Диагностика и мониторинг заболевания были основаны на комплексе данных клинического, инструментального и лабораторного обследований: морфологическое исследование крови и костного мозга, биохимические анализы крови, стандартное цитогенетическое исследование костного мозга (СЦИ), молекулярно-генетическое исследование крови методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (PCR real-time) для оценки количественной экспрессии химерного гена BCR-ABL, тип p210. Дополнительно к стандартным методам мониторинга заболевания исследовали концентрацию иматиниба в плазме крови и генетические маркеры прогноза заболевания.

Больная Н., 1958 г.р. (возраст – 46 лет на момент диагностики заболевания) отметила ухудшение самочувствия в августе 2004 г.: появилось снижение аппетита, прогрессирующая потеря веса (15 кг в течение 6 месяцев), потливость, снижение работоспособности. 30.08.2004 г. впервые были выявлены изменения в общем анализе крови: эритроциты $3,72 \times 10^{12}/л$; гемоглобин 118 г/л; цветовой показатель 0,9; тромбоциты $310 \times 10^9/л$; лейкоциты $35,0 \times 10^9/л$: миелоциты 15 %, метамиелоциты 12 %, палочкоядерные 13 %, сегментоядерные 42 %, эозинофилы 4 %, базофилы 3 %, лимфоциты 8 %, моноциты 3 %; СОЭ 10 мм/час.

Пациентка была госпитализирована в гематологическое отделение ГБУЗ АО АМОКБ. Объективные показатели: общее состояние удовлетворительное. Температура тела $36,7^{\circ}C$. Кожные покровы обычного цвета, умеренно влажные. Периферические лимфоузлы не увеличены. Отеков нет. Щитовидная железа не увеличена. Грудная клетка обычной формы. Число дыханий 16 в 1 минуту. Перкуторно над легкими отмечен легочный звук. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Пульс 74 удара в 1 минуту, хорошего наполнения и напряжения. Пульсации сосудов на шее нет. Перкуторно границы сердца не изменены. Тоны сердца громкие, чистые. Язык чистый, влажный. Живот обычной формы, мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Результаты лабораторных и инструментальных исследований: биохимические анализы крови (билирубин, АЛТ, АСТ, креатинин, мочевины, общий белок крови и белковые фракции, глюкоза крови), общий анализ мочи – без патологии. Стернальная пункция 01.09.2004 г.: в миелограмме бласты 4 %, нейтрофильный ряд – промиелоциты 6 %, миелоциты 16 %, метамиелоциты 21 %, палочкоядерные 21 %, сегментоядерные 22 %; эозинофилы 2 %, базофилы 4 %, лимфоциты 3 %, моноциты 1 %; нормобласты – базофильные 1 %, полихроматофильные 1 %, оксифильные 3 %; единичный мегакариоцит. Заключение: костный мозг гиперклеточный (общая клеточность мозга $435,0 \times 10^9/л$) со значительным преобладанием гранулоцитарного ростка. Лейко/эритробластическое соотношение 14/1. Рентгенография органов грудной полости, ЭКГ, УЗИ брюшной полости, почек – без патологии. На основании жалоб, анамнеза, объективных данных, лабораторного и инструментального исследований установлен диагноз: «хронический миелолейкоз», хроническая фаза от 01.09.2004 г.; назначен препарат Гидроксимочевина («Гидроксикарбамид», «Medac», Германия) в дозе 500 мг/сутки.

В декабре 2004 г. пациентка была направлена на консультацию в ГУ ГНЦ РАМН. 11.12.2004 г. СЦИ костного мозга: Ph-хромосома обнаружена в 100 % клеток. Диагноз: «хронический миелолейкоз», хроническая фаза, низкая степень риска прогрессирования заболевания по J. Sokal. Предлеченность гидроксимочевинной составила 3,5 месяца. Больная была включена в Программу GIPAP в связи с соответствием приведенных параметров (возраст, доказанность диагноза, небольшой срок предлеченности) и получила с 15.12.2004 г. препарат иматиниб («Гливек», фирма-производитель «Novartis Pharma», Швейцария). Пациентка была выписана из ГНЦ РАМН с рекомендациями: пероральный прием иматиниба 400 мг в сутки; динамическое наблюдение у гематолога по месту жительства по форме, рекомендованной GIPAP с указанием дат общего клинического обследования, общего анализа крови, мочи, биохимических показателей крови (АЛТ, АСТ, билирубин, ЛДГ, белок, креатинин, мочевины, калий, кальций, натрий, щелочная фосфатаза), оценкой нежелательных явлений от приема иматиниба; консультация в ГУ ГНЦ РАМН 1 раз в 3 месяца для динамического обследования (миелограмма, СЦИ, PCR real-time) с целью оценки количественной экспрессии химерного гена BCR-ABL, тип p210.

Через 1,5 месяца терапии иматинибом у больной нормализовался общий анализ крови, через

3 месяца – в костном мозге не обнаружена Ph-хромосома (по данным СЦИ от 15.03.2005 г.). При количественном определении экспрессии гена BCR-ABL (P210) методом PCR real-time 16.03.2005 г. выявлена его выраженная экспрессия, равная 2,02 %. В результате проведенного обследования (общий анализ крови, миелограмма, СЦИ) поставлен диагноз: «хронический миелолейкоз», хроническая фаза от 02.09.2004 г., низкая степень риска прогрессирования заболевания по J. Sokal; полный клинико-гематологический ответ, полный цитогенетический ответ от 15.03.2005 г.

Через 15 месяцев от начала терапии иматинибом было получено заключение (23.03.2006 г.): экспрессии гена BCR-ABL (p210) не выявлено (результат отрицательный, log 4,97), диагноз: «хронический миелолейкоз», хроническая фаза от 02.09.2004 г., низкая степень риска прогрессирования заболевания по J. Sokal; полный клинико-гематологический ответ, полный цитогенетический ответ от 15.03.2005 г.; полный молекулярный ответ от 23.03.2006 г. Пациентка продолжила наблюдение у гематолога по месту жительства (согласно протоколу GIPAP) и в ГНЦ РАМН. Следует отметить хорошую переносимость иматиниба. Нежелательные явления в виде тошноты, единичных эпизодов рвоты отмечались только в первые три месяца приема препарата, зафиксированы постоянные нежелательные явления I степени – умеренные оссалгии, артралгии, не затрудняющие передвижения пациентки, без коррекции болевого синдрома и периорбитальные отеки. На консультации в ГНЦ РАМН 03.07.2008 г. было рекомендовано продолжить терапию Иматинибом пожизненно, под контролем определения экспрессии гена BCR-ABL (p210) методом PCR real-time 1 раз в 3 месяца. Глубину МО оценивали в дальнейшем в лаборатории ГНЦ РАМН, стандартизованной по международной шкале IS. Все последующие молекулярные анализы подтверждали наличие полного МО. Итоговые анализы за каждый год наблюдения представлены в таблице 1.

Таблица 1

Количественное определение экспрессии гена BCR-ABL (p210) методом PCR real-time

Дата	Материал	BCR-ABL×10 ⁶ ABL, %	% BCR-ABL	log	Относительная экспрессия гена BCR-ABL в международных единицах (IS) %
23.03.2006 г.	Кровь	0,00	0	4,97	Не обнаружена
28.05.2007 г.	Кровь	0,00	0	4,97	Не обнаружена
18.06.2008 г.	Кровь	0,00	0	4,97	Не обнаружена

Примечание: log – выраженная в десятичных логарифмах разница в интенсивности данного гена онко-маркера между образцом, полученным от стандартного первичного больного и анализируемым в настоящем исследовании образцом

До октября 2008 г. больная получала иматиниб по Программе GIPAP. Дальнейшее наблюдение и лечение пациентки было продолжено в ГБУЗ АО АМОКБ (согласно нормативным документам Правительства Российской Федерации (РФ) и Министерства здравоохранения РФ, больные ХМЛ начали получать иматиниб по месту жительства) [21, 22]. Цитогенетические, молекулярные исследования проводили в лаборатории медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, стандартизованной по международной шкале IS. Результаты обследования приведены в таблице 2 (итоговые результаты за каждый год наблюдения).

Таблица 2

Количественное определение экспрессии гена BCR-ABL (p210) методом PCR real-time

Дата	Материал	BCR-ABL×10 ⁶ ABL, %	% BCR-ABL	log	Экспрессия гена BCR-ABL (P210)
17.10.2008 г.	Кровь	0,00	0	4,97	Не обнаружена
16.12.2009 г.	Кровь	0,00	0	4,97	Не обнаружена
12.10.2010 г.	Кровь	0,00			Не обнаружена
15.12.2011 г.	Кровь	0,00			Не обнаружена
18.12.2012 г.	Кровь	0,00			Не обнаружена
14.06.2013 г.	Кровь	0,000*		-3,5	Не обнаружена
14.11.2013 г.	Кровь	0,00			Не обнаружена
28.11.2014 г.	Кровь	0,00			Не обнаружена
14.12.2015 г.	Кровь	0,00			Не обнаружена
23.12.2016 г.	Кровь	0,00			Не обнаружена
15.12.2017 г.	Кровь	0,00			Не обнаружена

*Примечание: *Нижняя граница определения – минимальный уровень экспрессии BCR-ABL, который возможно определить в данном конкретном исследовании (расчетное значение)*

В лаборатории медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России проведено исследование концентрации иматиниба в плазме крови больной методом высокодозной жидкостной хроматографии и tandemной масс-спектрометрии. Норма равна более 1 002 нг/мл через 24 ч после последнего приема препарата и была адекватна принимаемой дозе 400 мг/сут [23]. 04.02.2009 г. концентрация иматиниба у пациентки составила 1 243 нг/мл, что свидетельствует о хорошей лечебной концентрации препарата. Однако при контрольных исследованиях от 20.05.2009 г. и 24.09.2009 г. концентрация иматиниба составила 473 и 749 нг/мл, соответственно. Следует подчеркнуть, что указанные результаты не только свидетельствуют о достижении лечебных концентраций препарата на данной дозе, но и дают возможность проследить за главным принципом терапии – непрерывностью применения препарата. С пациенткой была проведена беседа о том, что имеющиеся проявления токсичности иматиниба I степени не дают оснований для самостоятельной отмены препарата. Последующие определения концентрации иматиниба вновь стали отражать лечебную концентрацию препарата и достижение комплаентности.

Дополнительно был выполнен анализ генов HLA класса II в качестве возможного критерия для выявления ассоциативной связи аллелей HLA-DRB1 с вариантами ответа на терапию иматинибом у больных ХМЛ. Установлены предикторы оптимального ответа на терапию иматинибом в сроках от 3 до 18 месяцев лечения: специфичности HLA-HLA-DRB1*03, HLA-DRB1*08, HLA-DRB1*16. «Универсальным» ранним маркером оптимального ответа на терапию иматинибом с дальнейшим стабильным полным цитогенетическим и большим молекулярным ответами через 36 месяцев лечения ХМЛ проявил себя ген HLA-DRB1*16. Эти специфичности были выявлены у наблюдаемой пациентки [24, 25, 26].

В январе 2018 г. у больной развились признаки токсичности иматиниба. Беспокоили судороги в ногах, повышение АД до 200/100 мм рт. ст. (артериальная гипертония в анамнезе отсутствует), парестезии (лицо, конечности), боли в животе, усилились периорбитальные отеки (отмечались и ранее с начала терапии Имаматинибом, но не в такой степени), стала быстро прибавлять в весе (на 8 кг за 2 недели). Имаматиниб был отменен на 2 недели, пациентка получала симптоматическую терапию с улучшением самочувствия, после чего лечение иматинибом было возобновлено. Однако самочувствие и состояние больной продолжали прогрессивно ухудшаться: сохранялись высокие цифры АД на фоне комбинированной гипотензивной терапии (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция, β -адреноблокаторы, мочегонные); присоединились выраженные головные боли (часто прибегала к услугам врачей скорой медицинской помощи); усилился отечный синдром (выраженные отеки голеней, бедер, прибавила в весе еще на 7 кг в течение 2 недель), несмотря на применение мочегонных препаратов в больших дозах и гипохлоридную диету; появилась одышка, кровоизлияния в склеры обоих глаз, выраженные боли в суставах, мышцах, костях, прогрессировала слабость (не могла себя обслуживать); периодически – тошнота и рвота. На ЭКГ – без патологии, удлинения интервала QT не отмечено. В анализах крови – снижение эритроцитов до $3,2 \times 10^{12}/л$, гемоглобина – до 90 г/л, лейкоцитов – до $2,4-2,0 \times 10^9/л$, тромбоцитов – до $50 \times 10^9/л$, СОЭ 30 мм/час, повышение трансаминаз – в 2 раза. Пациентка не получала продуктов и препаратов, повышающих концентрацию иматиниба в крови (ингибиторы CYP3A4/5). 01.02.2018 г. иматиниб был отменен. Самочувствие и состояние больной на фоне отмены препарата и симптоматической терапии в течение одного месяца нормализовались. Таким образом, длительность приема иматиниба составила 13 лет. Непереносимость иматиниба в шестилетнем международном рандомизированном исследовании IRIS была продемонстрирована у ряда больных. У больной Н. отмечался поздний вариант непереносимости препарата.

В результате динамического наблюдения за больной диагноз от 16.12.2020 г. (дата анализа на экспрессию гена BCR-ABL): «хронический миелолейкоз», хроническая фаза от 02.09.2004 г., низкая степень риска прогрессирования заболевания по J. Sokal; полный клинико-гематологический ответ, полный цитогенетический ответ от 15.03.2005 г.; стабильный глубокий МО (МО 4,5) от 23.03.2006 г. Нежелательные явления: гематологическая токсичность 2 степени, отеки 2 степени (лица, туловища, конечностей), желудочно-кишечные (тошнота 2 степени, рвота 1 степени), боль 3 степени (артралгия, оссалгия, миалгия, головная боль), конституциональная токсичность (слабость 3 степени, увеличение массы тела 2 степени), кардиоваскулярная токсичность 4 степени (артериальная гипертония, гипертонический криз, неврологический дефицит). Отмена иматиниба 01.02.2018 г. РБЛ – 2 года 10 месяцев.

Понятие глубокого МО определено в 2013 г. как МО 4, МО 4,5 и МО 5 [27]. К 16.12.2020 г. длительность стабильного глубокого МО составила 14 лет 8 месяцев. В таблице 3 приведены данные мониторинга экспрессии гена BCR-ABL после отмены иматиниба.

**Количественное определение экспрессии гена BCR-ABL (вариант p210) методом
PCR real-time после отмены иматиниба**

Дата	Кровь	BCR-ABL×CF*(%) ABL	Результат экспрессии гена BCR-ABL (вариант p210)
02.04.2018 г.	Кровь	0,00 %	Не обнаружена
02.07.2018 г.	Кровь	0,00 %	Не обнаружена
20.12.2018 г.	Кровь	0,00 %	Не обнаружена
07.05.2019 г.	Кровь	0,00 %	Не обнаружена
29.07.2019 г.	Кровь	0,00 %	Не обнаружена
15.11.2019 г.	Кровь	0,00 %	Не обнаружена
23.03.2020 г.	Кровь	0,00 %	Не обнаружена
16.12.2020 г.	Кровь	0,000 %	Не обнаружена

Результаты исследования и их обсуждение. Диагностика ХМЛ, проведенная гематологической службой г. Астрахани в 2004 г. у больной Н. основывалась, как и в большинстве стран мира, только на клинических данных, исследованиях крови и костного мозга. Знания о том, что у больных в клетках костного мозга обнаруживается Филадельфийская хромосома, носили только теоретический характер, а лечение (миелобромол, миелосан, гидроксимочевина, цитарабин в малых дозах, интерферон-альфа) не оставляло оптимистических прогнозов. В 2001 г. стартовала международная программа GIPAP в рамках клинических международных исследований с определенными условиями включения и наблюдения пациентов, в которую (в ГНЦ РАМН, г. Москва) была включена в 2004 г. больная Н. Впервые наблюдались поразительные успехи терапии иматинибом (гематологическое отделение ГБУЗ АО АМОКБ, г. Астрахань).

С 2008 г. началась новая веха в развитии гематологической службы России: происходит децентрализация оказания помощи больным ХМЛ с их обеспечением иматинибом (согласно нормативным документам) и созданием территориальных лабораторий по высокотехнологичному обследованию. Для бесплатного получения иматиниба требовался только профессиональный подход: доказать на генетическом уровне наличие заболевания, подать заявку в Министерство здравоохранения РФ и включить пациента в Регистр больных ХМЛ. С октября 2008 г. пациентка Н. получала всю необходимую помощь на региональном уровне.

Важным инструментом мониторинга глубины ответа на терапию иматинибом в контрольных точках и определения тактики ведения больных ХМЛ для всех гематологов являются рекомендации European LeukemiaNet (Европейская сеть по изучению лейкозов). Для качественного мониторинга заболевания, согласно этим рекомендациям, соблюдалась кратность клинико-лабораторного обследования для оценки успешности терапии в необходимых временных точках. Дополнительно проводили мониторинг концентрации иматиниба в плазме крови пациентки с целью исключения резистентности к препарату и контроля соблюдения непрерывности терапии. Известно, что длительный прием иматиниба (пусть даже с некоторыми нежелательными явлениями 1 степени, как у больной Н.) дает феномен утомления от лечения, поэтому некоторые пациенты самостоятельно решают делать перерывы в приеме препарата. Достижению приверженности больных к непрерывной терапии способствовала организованная в 2008 г. в ГБУЗ АО АМОКБ «Школа больных ХМЛ» [28].

В связи с большим количеством исследований по длительному полному МО появились новые понятия о глубине МО:

1. Большой МО (МО 3,0) – соотношение BCR-ABL/ABL $\leq 0,1$ % и $> 0,01$ %.
2. Глубокий МО (МО 4,0) – соотношение BCR-ABL/ABL $\leq 0,01$ и $> 0,0032$ % или неопределяемый уровень BCR-ABL при количестве ABL ≥ 32000 (< 4 log).
3. Глубокий МО (МО 4,5) – соотношение BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032$ % и $> 0,001$ % или неопределяемый уровень BCR-ABL при количестве ABL ≥ 32000 ($< 4,5$ log).
4. МО 5,0 – соотношение BCR-ABL/ABL $\leq 0,001$ % или неопределяемый уровень BCR-ABL при количестве ABL $\geq 10\ 000$ (< 5 log) [29, 30].

Оценку этого параметра необходимо указывать в диагнозе. Глубина МО у больной Н. оценена как МО 4,5.

Далее появилось понятие «стабильный глубокий молекулярный ответ», им считается ответ не ниже МО 4 при наблюдении не менее 2 лет, который за год до отмены ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) должен быть подтвержден не менее, чем в трех анализах (обязательное условие: лаборатория должна быть стандартизована по IS с критерием чувствительности не менее МО 4,5). У больной Н.

длительность стабильного глубокого МО 4,5 к моменту отмены препарата составляет более 14 лет.

Убедительный терапевтический эффект был отмечен во всем мире на ИТК 1 поколения – иматинибе и еще более мощный ответ на ИТК 2 поколения – нилотинибе, дазатинибе, бозутинибе (которые стали использоваться для достижения более быстрого и глубокого оптимального ответа в терапии первой линии). Синтезирован четвертый препарат 2 поколения ИТК – радотиниб. Уже через несколько лет эти успехи давали повод исследователям и практическим врачам поставить перед собой амбициозный вопрос: а возможно ли излечение от ХМЛ (при наличии знаний о том, что ИТК не влияют на покоящиеся стволовые клетки)? Проверить это предположение можно только одним способом – отменой лечения с контролем удержания больными глубины МО.

Появился новый термин: «ремиссия без лечения». Отмена терапии ИТК – очень ответственный шаг с соблюдением всех критериев по отмене терапии. Возможность увеличить количество больных с достижением глубоких МО (МО 4; МО 4,5; МО 5) как кандидатов на прекращение лечения в более быстрые сроки с продолжительной РБЛ в России появилась за счет назначения препаратов Нилотиниб и Дазатиниб в качестве первой линии терапии.

Более длительное сохранение глубоких МО до отмены ИТК дает более продолжительную РБЛ, каждый дополнительный год терапии ИТК увеличивает длительность РБЛ на 6 % [31, 32]. РБЛ после прекращения терапии дазатинибом или нилотинибом в качестве первой или второй линии составляют $\pm 50\%$ и аналогичны результатам отмены иматиниба. Рецидивы возникают, как правило, в течение 6–8 месяцев после отмены терапии, поэтому в эти сроки очень важен мониторинг. В более поздние сроки потеря целевых значений стабильного глубокого МО (не ниже МО 4) является редким явлением, но не исключением. Механизмы, предотвращающие рецидив, пока не известны. При возникновении молекулярного рецидива своевременный возврат к терапии ИТК позволяет вновь достигнуть глубокого МО у подавляющего большинства пациентов. Отсутствие своевременных ответов на терапию ИТК (резистентность) является сигналом к проведению аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40].

Критерием молекулярного рецидива (потеря большого МО) после прекращения терапии является однократное повышение относительной экспрессии гена BCR-ABL более 0,1 % по IS [41, 42, 43]. В Российских клинических рекомендациях по диагностике и лечению хронического миелолейкоза в 2014, 2017 г. не было указаний по отмене терапии ИТК и тактике ведения больных в РБЛ. Впервые в 2020 г. они изложены на основании множества зарубежных многоцентровых рандомизированных проспективных исследований (European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia) и российских работ [44, 45].

Доказанные успехи РБЛ у больных ХМЛ с длительным наблюдением и возможность повторного достижения глубоких МО у пациентов после рецидива позволяют видеть в концепции European LeukemiaNet 2020 на следующие 5 лет признаки уверенности в излечимости больных от ХМЛ. Продолжительность жизни пациентов с впервые установленным диагнозом ХМЛ в хронической фазе весьма близка к таковой у людей в общей популяции.

Полученные результаты вносят коррективы в стратегию длительности терапии: от пожизненно приема ИТК (как было определено у пациентки Н. в 2005 г.) до показаний к отмене лечения у той категории больных, у которых оно будет безопасно. Подобная тактика позволяет решить сразу две проблемы: снижение отдаленной токсичности ИТК и уменьшение финансовой нагрузки на здравоохранение во всех странах мира [46, 47, 48]. В настоящее время цель терапии больных ХМЛ формулируется как выживаемость, соответствующая общей популяции с хорошим качеством жизни без длительной терапии. ХМЛ больше не признается заболеванием, приводящим к смерти в течение нескольких лет. «ХМЛ превратился в хроническое состояние с коморбидностями, связанными с возрастом. Лейкоз, таким образом, не является главной причиной нетрудоспособности и смерти» (European LeukemiaNet, 2020) [49].

Выводы:

Наличие в рутинной медицинской практике трех ингибиторов тирозинкиназы делает возможным излечение пациентов с хроническим миелолейкозом, для чего следует придерживаться следующих рекомендаций:

1. Ориентироваться в терапии на клинические рекомендации последних пересмотров.
2. Качественно вести регистр хронического миелолейкоза с целью динамического мониторинга успешности лечения.
3. Регулярно проводить информирование пациентов с хроническим миелолейкозом для повышения комплаентности.

4. Соблюдать необходимые сроки достижения ответов (клинико-гематологического, цитогенетического, молекулярного) на терапию ингибиторами тирозинкиназы.
5. Ориентироваться на успешность терапии: достижение стойких глубоких молекулярных ответов 4–4,5, используя количественное определение экспрессии гена BCR-ABL (вариант p210) методом PCR Real-time в лаборатории, сертифицированной по IS.
6. Проводить мониторинг степени и глубины молекулярного ответа с целью прекращения терапии ингибиторами тирозинкиназы и наблюдения ремиссии без лечения хронического миелолейкоза.

Список источников

1. Finney R., McDonald G. A. Chronic granulocytic leukaemia with Ph 1 negative cells in bone marrow and a ten year remission after busulphan hypoplasia // *British Journal of Haematology*. 1972. Vol. 23, no. 3. P. 283–288. doi: 10.1111/j.1365-2141.
2. Nowell P. C., Hungerford D. A. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia // *Science*. 1960. Vol. 132. P. 1497–1499.
3. Rowley J. D. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine, fluorescence and Giemsa staining // *Nature*. 1973. Vol. 243. P. 290–293.
4. Ernst T., Erben P., Muller M. C., Ernst T., Erben P., Muller C., Pascha P., Schenk T., Hoffmann J., Kreil S., La Rosee P., Hehlmann R., Hochhaus A. Dynamics of BCR-ABL mutated clones prior to hematologic or cytogenetic resistance to imatinib // *Haematologica*. 2008. Vol. 93, no. 2. P. 186–192. doi: 10.3324/haematol.11993.
5. Guilhot F. Indications for imatinib mesylate therapy and clinical management // *Oncologist*. 2004. no. 9. P. 271–281. doi: 10.1634/theoncologist.9-3-271.
6. Туркина А. Г., Хорошко Н. Д., Дружкова Г. А., Зингерман Б. В., Захарова Е. С., Чельшева Е. Ю., Виноградова О. Ю., Домрачева Е. В., Захарова А. В., Ковалева Л. Г., Колошейнова Т. И., Колосова Л. Ю., Журавлева В. С., Тихонова Л. Ю. Эффективность терапии иматиниба мезилатом (Гливеком) в хронической фазе миелолейкоза // *Терапевтический архив*. 2003. № 8. С. 62–67.
7. Druker B. J., Tamura S., Buchdunger E., Ohno S., Segal G., Zimmtrmann J., Lydon N. Effects of a Selective Inhibitor of the Abl Tyrosine Kinase on the Growth of Bcr-Abl Positive Cells // *Nature Medicine*. 1996. Vol. 2, no. 5. P. 561–566.
8. Druker B. J., Guilhot F., O'Brien S. G., Gathmann I., Kantarjian H., Gattermann N., Deininger M., Silver R., Goldman J., Stone R., Cervantes F., Hochhaus A., Powell B., Gabrilove J., Rousselot P., Reiffers J., Cornelissen J., Hughes T., Agis H., Fischer T., Verhoef G., Shepherd J., Saglio G., Gratwohl T., Nielsen J. L., Radich J., Simonsson B., Taylor K., Baccarani M., Charlene C., Letvak L., Larson R. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia // *The New England Journal of Medicine*. 2006. Vol. 355, no. 23. P. 2408–2417.
9. Garcia-Gonzales P., Boultee P., Epstein D. Novel Humanitarian Aid Program: The Glivec International Patient Assistance Program – Lessons Learned From Providing Access to Breakthrough Targeted Oncology Treatment in Low- and Middle- Income Countries // *Journal of Global Oncology*. 2015. Vol. 1, no. 1. P. 37–45. doi: 10.1200/JGO.2015.000570.
10. Morris E. L., Esfahani M. K., Dutcher J., Wiernik P. Blastic phase of chronic myelogenous leukemia // *Current Treatment Options in Oncology*. 2006. Vol. 7, no. 3. P. 189–199. doi: 10.1007/s11864-006-0012-y.
11. Куцев С. И., Оксенюк О. С. Мониторинг в терапии хронического миелолейкоза иматинибом // *Клиническая онкогематология*. 2009. Т. 2, № 3. С. 225–231.
12. Хоххаус Б., Дракер Б., Ларсон Р., Брайан С. Г. О., Готманн И., Джиле Ф. Шестилетние результаты исследования IRIS : длительная выживаемость и снижение частоты трансформаций у первично диагностированных пациентов с хроническим миелоидным лейкозом в хронической фазе, получающих лечение иматинибом // *Современная онкология*. 2007. Т. 9, № 4. С. 43–48.
13. Чельшева Е. Ю. Клиническое значение мониторинга минимальной остаточной болезни при хроническом миелолейкозе : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М, 2007. 24 с.
14. Baccarani M., Cortes J., Pane F., Niederwieser D., Saglio G., Apperley J., Cervantes F., Deininger M., Gratwohl A., Guilhot F., Hochhaus A., Horowitz M., Hughes T., Kantarjian H., Larson R., Radich J., Simonsson B., Silver R., Goldman J., Hehlmann R. Chronic Myeloid Leukemia : an update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net // *Journal of clinical oncology*. 2009. Vol. 27, no. 35. P. 6041–6051. doi: 10.1038/s41375-020-0776-2.
15. Ernst T., Erben P., Muller M. C., Paschka P., Schenk T., Kre S., Rosée P.L., Hehlmann R., Hochhaus A. Dynamics of BCR-ABL mutated clones prior to hematologic or cytogenetic resistance to imatinib // *Haematologica*. 2008. Vol. 93, no. 2. P. 186–192.
16. Garcia-Gonzales P., Laing R., David T. The survival of patients enrolled in a global direct-to-patient cancer medicine donation program : The Glivec International Patient Assistance Program (GIPAP) // *EClinicalMedicine*. 2020. no. 19: 100257. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100257.
17. Gunz F. W. The epidemiology and genetics of the chronic leukaemias // *Clinics in Haematology*. 1977. Vol. 6, no. 1. P. 3–20.

18. Kanavos P., VANDOROS S., Garcia-Gonzales P. Benefits of global partnerships to facilitate access to medicines in developing countries : a multicountry analysis of patients and patient outcomes in GIPAP // *Globalization and health*. 2009. no. 5. P. 19. doi: 10.1186/1744-8603-5-19.
19. Mahon F. X., Nicolini F. E., Noel M. P. Preliminary report of the STIM2 study : a multicentre stop imatinib trial for chronic phase chronic myeloid leukemia de novo patients on imatinib // *The Lancet. Oncology*. 2010. no. 11. P. 1029–1035. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70233-3.
20. Marin D., Milojkovic D., Olavarria E., Khorashad J. S., de Lavallade H., Reid A. G., Foroni L., Rezvani K., Bua, F. Dazzi M., Pavlu J., Klammer M. European Leukemia Net criteria for failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor // *Blood*. 2008. Vol. 112, no. 12. P. 4437–4444. doi: 10.1182/blood-2008-06-162388.
21. Постановление Правительства РФ от 17 октября 2007 г. № 682 г. Москва «О централизованной закупке в 2008 и 2009 годах лекарственных средств, предназначенных для лечения больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, миелолейкозом, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей». URL: <https://rg.ru/2007/10/19/lekarstva-zakupka-dok.html>.
22. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 14 ноября 2007 г. № 704 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с миелолейкозом и другими гемобластозами». URL: [https://www.medkirov.ru/docs/id/2F4250/\\$File/704_14112007.pdf](https://www.medkirov.ru/docs/id/2F4250/$File/704_14112007.pdf).
23. Kutsev S., Oxenjuk O., Ovsyannikova E., Turkina A. High imatinib plasma level is critically important for complete cytogenetic response maintenance in CML patients // *Haematologica the hematology journal*. –16th congress of the European Hematology Association (London. Abstract book). 2011. Vol. 96, no. 2. P. 289–290.
24. Овсянникова Е. Г., Исапилова З. М., Заклякова Л. В., Попов Е. А. Аллельный полиморфизм гена HLA-DRB1 при хроническом миелолейкозе // *Фундаментальные исследования*. 2011. № 10-3. С. 538–541.
25. Овсянникова Е. Г., Попов Е. А., Давыдкин И. Л., Левитан Б. Н., Заклякова Л. В., Щербак Л. А., Теплый А. Д. Современные аспекты диагностики, прогнозирования и лечения хронического миелолейкоза // *Астраханский медицинский журнал*. 2015. Т. 10, № 3. С. 27–44.
26. Ovsyannikova E. G., Davidkin I. L., Popov Je. A., Israpilova Z. M., Zaklyakova L. V. Association of Gene HLA-DRB1 Polymorphism with the Outcome of Therapy of Chronic Myeloid Leukemia with Imatinib // *Haematologica the hematology journal*. –18th Congress of the European Hematology Association (Sweden, Stockholm. Abstract book). 2013. Vol. 98. P. 563.
27. Абдулкадыров К. М., Абдуллаев А. О., Авдеева Л. Б., Афанасьев Б. В., Виноградова Е. Ю., Виноградова О. Ю., Волкова С. А., Глонина Н. Н., Глыжина Е. В., Голенков А. К., Гусарова Г. А., Домрачева Е. В., Дубов С. К., Заклякова Л. В., Зарицкий А. Ю., Иванова В. Л., Криныгина Е. Е., Кузнецов С. В., Кузьмина Л. А., Куцев С. И., Кучма Г. Б., Лазарева О. В., Ломаиа Е. Г., Мартынкевич И. С., Матвеева Л. Ф., Морозова Е. В., Пеляева В. М., Русаков М. Н., Судариков А. Б., Туркина А. Г., Фоминых М. С., Хорошко Н. Д., Цаур Г. А., Чельшева Н. Ю., Шуваев В. А., Шухов О. А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза // *Вестник гематологии*. 2013. Т. 9, № 3. С. 4–42.
28. Куцев С. И., Шатохин Ю. В. Влияние перерывов терапии иматинибом на достижение цитогенетического и молекулярного ответов у больных хроническим миелолейкозом // *Казанский медицинский журнал*. 2009. Т. 90, № 6. С. 827–831.
29. Зарицкий А. Ю., Ломаиа Э. Г., Виноградова О. Ю., Дружкова Г. А., Круглов С. С. Результаты многоцентрового исследования терапии гливексом больных хроническим миелолейкозом в хронической фазе // *Гематология и трансфузиология*. 2007. Т. 52, № 2. С. 13–17.
30. Туркина А. Г., Зарицкий А. Ю., Шуваев В. А., Чельшева Е. Ю., Ломаиа Е. Г., Морозова Е. В., Голенков А. К., Поспелова Т. И., Шухов О. А., Фоминых М. С., Гусарова Г. А., Кузьмина Л. А., Абдуллаев А. О., Мартынкевич И. С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза // *Клиническая онкогематология*. 2017. Т. 10, № 3. С. 294–316.
31. Charles M., Bollu V., Hornyak E., Coombs J., Blanchette C. M. Predictors of treatment non-adherence in patients treated with imatinib mesilate for chronic myeloid leukemia // *Blood*. 2009. Vol. 114, no. 22. P. 2209.
32. Saussele S., Richter J., Guilhot J., Gruber F. X., Hjorth-Hansen H., Almeida A., Janssen J. J. W. M., Mayer J., Koskenvesa P., Panayiotidis P., Olsson-Strömberg U., Martinez-Lopez J., Rousselot P., Vestergaard H., Ehrencrona H., Kairisto V., Fabarius A., Hofmann W. K., Hochhaus A., Pffirmann M., Mahon F. X. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI) : a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial // *The Lancet Oncology*. 2018. Vol. 19, no. 6. P. 747–757. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30192-X.
33. Campiotti L. Imatinib discontinuation in chronic myeloid leukaemia patients with undetectable BCR-ABL transcript level : A systematic review and a meta-analysis // *European Journal of Cancer*. Elsevier Ltd. 2017. Vol. 77, P. 48–56. doi: 10.1016/j.ejca.2017.02.028.
34. Dulucq S., Mahon F. Deep molecular responses for treatment-free remission in chronic myeloid leukemia // *Cancer medicine*. 2016. Vol. 5, no. 9. P. 2398–411. <https://doi.org/10.1002/cam4.801>.

35. Hughes T.P., Moiraghi B., Mahon F., Boquimpani C., Kim Dong-Wook, Benyamini N., Clementino N., Shuvaev V., Ailawadhi S., Lipton J., Turkina A., de Paz R., Moiraghi B., Nicolini F. Treatment-Free Remission After Second-Line Nilotinib Treatment in Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: Results From a Single-Group, Phase 2, Open-Label Study // *Ann Intern.* 2018. Vol. 168, no. 7. P. 461–470. doi: 10.7326/M17-1094.
36. Lee S. E., Choi S., Bang J-h., Kim, Eun-Jung Jang, Ji-Young Byeun, Kim S-H., Park J. E., Jeon H. R., Oh Y. J., Kim H. J., Kim Y. K., Park J. S., Jeong S., Kim S. H., Zang D., Oh S., Kim H., Do Y., Kwak J., Kim J. A., Kim D. Y., Mun Y., Mauro M., Kim D. W. Kyeoung Predictive factors for successful imatinib cessation in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib // *American journal of hematology.* 2013. Vol. 88, no. 6. P.449–454.
37. Mahon F. X., Réa D., Guilhot J., Guilhot F., Huguet F., Nicolini F., Legros L., Charbonnier A., Guerci A., Varet B., Etienne G., Reiffers J., Rousselot P. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years : the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial // *Lancet Oncol.* 2010. Vol. 11, no. 11. P. 1029–1035. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70233-3.
38. Pffirmann M., Mahon F., Guilhot J., Richter J., Almeida A., Janssen J. No differences in molecular relapse-free survival after stopping imatinib treatment of chronic myeloid leukemia between patients with prior 4.5 log reduction (MR4.5) but detectable and patients with undetectable disease in the EURO-SKI trial // *Blood.* 2016. Vol. 128, no. 22. abstract 789.
39. Richter J., Mahon F. X., Guilhot J., Hjorth - Hansen H., Almeida A., Janssen J., Mayer J., Porkka K., Panayiotidis P., Olsson-Str U. Stopping tyrosine kinase inhibitors in a very large cohort of European chronic myeloid leukemia patients: results of the EURO-SKI trial // *Haematologica.* 2016. Vol. 101, abstract 145.
40. Saglio G., Gale R. Prospects for achieving treatment-free remission in chronic myeloid leukaemia // *British journal of haematology.* 2020. Vol. 190, no. 3. P. 318–327. doi: 10.1111/bjh.16506.
41. Афанасьев Б. В., Абдуллаев А. О., Аль-Ради Л. С., Виноградова О. Ю., Голенков А. К., Зарицкий А. Ю., Кузьмина Л. А., Куцев С. И., Ломаиа Е. Г., Мартынкевич И. С., Морозова Е. В., Обухова Т. Н., Поспелова Т. И., Судариков А. Б., Туркина А. Г., Цаур Г. А., Фоминых М. С., Чельшева Е. Ю., Шуваев В. А., Шухов О. А. Хронический миелолейкоз, возрастная группа взрослые : клинические рекомендации. 2020. 87 с.
42. Туркина А. Г., Чельшева Е. Ю., Шуваев В. А., Гусарова Г. А., Быкова А. В., Шухов О. А., Петрова А. Н., Вахрушев М. В., Горячева С. Р., Колосова Л. Ю., Красикова П. С., Фоминых М. С., Мартынкевич И. С., Абдуллаев А. О., Судариков А. Б., Савченко В. Г. Результаты наблюдения больных хроническим миелолейкозом с глубоким молекулярным ответом без терапии ингибиторами тирозинкиназ // *Терапевтический архив.* 2017. Т. 89, № 12. С.1286–1296. doi: 10.17116/terarkh2017891286-96.
43. Чельшева Е. Ю. Новые принципы терапии больных хроническим миелолейкозом : дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2021. 277 с.
44. Chelysheva E., Petrova A., Shukhov O. First interim analysis of the Russian multicenter prospective study ruski : discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia and deepmolecular response // 23th Congress of European Hematology Association. *Hematologica.* 2018. Vol. 2, no 1. P. 374. doi: 10.1016/j.clml.2019.12.019. *Hematologica.* 2018. Vol. 2, no. 1. P. 374. doi: 10.1016/j.clml.2019.12.019.
45. Petrova A., Chelysheva E., Shukhov O., Bykova A., Nemchenko I., Gusarova G., Tsyba N., Julakian U., Shuvaev V., Fominykh M., Martynkevich I., Ionova T., Turkina A. Withdrawal syndrome after tyrosine kinase inhibitors discontinuation in patients with chronic myeloid leukemia and deep molecular response in a multicenter prospective study (RU-SKI // *HemaSphere.* 2019. no. 3. P. 876–877.
46. Абдулкадыров К. М., Шуваев В. А., Четкин А. В., Бессмельцев С. С., Мартынкевич И. С. Диагностика и лечение хронического миелолейкоза с фармакологическим обоснованием : методические рекомендации. Санкт-Петербург : РосНИИГТ ФМБА, 2016. 25 с.
47. Овсянникова Е. Г., Капланов К. Д., Клиточенко Т. Ю., Мисюрин А. В., Давыдкин И. Л., Заклякова Л. В., Попов Е. А., Левитан Б. Н. Мутационный статус резистентных к иматинибу больных хроническим миелолейкозом // *Онкогематология.* 2012. Т. 7, С. 16–24.
48. Петрова А. Н., Ионова Т. И., Чельшева Е. Ю., Зинковская А. В., Быкова А. В., Красикова П. С., Немченко И. С., Никитина Т. П., Порфирьева Н. М., Шухов А. О., Цыба Н. Н., Туркина А. Г. Оценка качества жизни у больных хроническим миелолейкозом с глубоким молекулярным ответом после отмены терапии ингибиторами тирозинкиназ : результаты предварительного анализа // *Вестник международного центра исследования качества жизни.* 2018. № 4. С. 31–32.
49. Hochhaus M., Vaccarani R. T., Silver C., Cortes J. E., Deininger M. W., Guilhot F., Hjorth-Hansen H., Hughes T. P., Janssen J. J. W. M., Kantarjian H. M., Kim D. W., Larson R. A., Lipton J. H., Mahon F. X., Mayer J., Nicolini F., D. Niederwieser D., Pane F., Radich J. P., Rea D., Richter J., Rosti G., Rousselot P., Rousselot P., Saglio G., Saubele S., Soverini S., Steegmann J. L., Turkina A., Zaritskey A., Hehlmann R. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia // *Leukemia.* 2020. Vol. 34, no 4. P. 966–984. doi: 10.1038/s41375-020-0776-2.

References

1. Finney R., McDonald G. A. Chronic granulocytic leukaemia with Ph 1 negative cells in bone marrow and a ten year remission after busulphan hypoplasia. *British Journal of Haematology*. 1972; 23 (3): 283–288. doi: 10.1111/j.1365-2141.
2. Nowell P. C., Hungerford D. A. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science*. 1960; 132: 1497–1499.
3. Rowley J. D. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine, fluorescence and Giemsa staining. *Nature*. 1973; 243: 290–293.
4. Ernst T., Erben P., Muller M. C., Ernst T., Erben P., Muller C., Pascha P., Schenk T., Hoffmann J., Kreil S., La Rosee P., Hehlmann R., Hochhaus A. Dynamics of BCR-ABL mutated clones prior to hematologic or cytogenetic resistance to imatinib. *Haematologica*. 2008; 93(2): 186–192. doi: 10.3324/haematol.11993.
5. Guilhot F. Indications for imatinib mesylate therapy and clinical management. *Oncologist*. 2004; 9: 271–281. doi: 10.1634/theoncologist.9-3-271.
6. Turkina A. G., Horoshko N. D., Druzhkova G. A., Zingerman B. V., Zaharova E. S., Chelysheva E. Ju., Vinogradova O. Ju., Domracheva E. V., Zaharova A. V., Kovaleva L. G., Koloshejnova T. I., Kolosova L. Ju., Zhuravleva V. S., Tihonova L. Ju. Efficacy of imatinib mesylate (Glivec) therapy in the chronic phase of myeloid leukemia. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2003; 8: 62–67. (in Russ.).
7. Druker B. J., Tamura S., Buchdunger E., Ohno S., Segal G., Zimmtrmann J., Lydon N. Effects of a Selective Inhibitor of the Abl Tyrosine Kinase on the Growth of Bcr-Abl Positive Cells = *Nature Medicine*. 1996; 2 (5):561–566. doi: 10.1038/nm0596-561.
8. Druker B. J., Guilhot F., O'Brien S. G., Gathmann I., Kantarjian H., Gattermann N., Deininger M., Silver R., Goldman J., Stone R., Cervantes F., Hochhaus A., Powell B., Gabrilove J., Rousselot P., Reiffers J., Cornelissen J., Hughes T., Agis H., Fischer T., Verhoef G., Shepherd J., Saglio G., Gratwohl J., Nielsen L., Radich J., Simonsson B., Taylor K., Baccarani M., Charlene K., Letvak L., Larson R. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 355 (23): 2408–2417. doi: 10.1056/NEJMoa062867.
9. Garcia-Gonzales P., Boultee P., Epstein D. Novel Humanitarian Aid Program: The Glivec International Patient Assistance Program – Lessons Learned From Providing Access to Breakthrough Targeted Oncology Treatment in Low- and Middle- Income Countries. *Journal of Global Oncology*. 2015; 1 (1): 37–45. doi: 10.1200/JGO.2015.000570.
10. Morris E. L., Esfahani M. K., Dutcher J., Wiernik P. Blastic phase of chronic myelogenous leukemia. *Current Treatment Options in Oncology*. 2006; 7 (3): 189–199. doi: 10.1007/s11864-006-0012-y.
11. Kucev S. I., Oksenjuk O. S. Monitoring in the therapy of chronic myeloid leukemia with imatinib. *Klinicheskaya onkologematologiya = Clinical oncohematology*. 2009; 2 (3): 225–231. (in Russ.).
12. Hohhaus B., Draker B., Larson R., Brajan S. G. O., Gotmann I., Dzhile F. Six-year results of the IRIS study : long-term survival and reduction in the frequency of transformations in initially diagnosed patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase treated with imatinib. *Sovremennaya onkologiya = Modern oncology*. 2007; 9 (4): 43–48. (in Russ.).
13. Chelysheva E. Ju. The clinical significance of monitoring minimal residual disease in chronic myeloid leukemia. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences. Moscow; 2007. 24 p. (in Russ.).
14. Baccarani M., Cortes J., Pane F., Niederwieser D., Saglio G., Apperley J., Cervantes F., Deininger M., Gratwohl A., Guilhot F., Hochhaus A., Horowitz M., Hughes T., Kantarjian H., Larson R., Radich J., Simonsson B., Silver R., Goldman J., Hehlmann R. Chronic Myeloid Leukemia: an update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net. *Journal of clinical oncology*. 2009; 27 (35): 6041–6051. doi: 10.1038/s41375-020-0776-2.
15. Ernst T., Erben P., Muller M.C., Paschka P., Schenk T., Kre S., Rosée P.L., Hehlmann R., Hochhaus A. Dynamics of BCR-ABL mutated clones prior to hematologic or cytogenetic resistance to imatinib. *Haematologica*. 2008; 93 (2): 186–192. doi: 10.3324/haematol.11993.
16. Garcia-Gonzales P., Laing R., David T. The survival of patients enrolled in a global direct-to-patient cancer medicine donation program: The Glivec International Patient Assistance Program (GIPAP). *EclinicalMedicine*. 2020; 19:100257. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100257.
17. Gunz F. W. The epidemiology and genetics of the chronic leukaemias. *Clinics in Haematology*. 1977; 6 (1): 3–20.
18. Kanavos P., Vadoros S., Garcia-Gonzales P. Benefits of global partnerships to facilitate access to medicines in developing countries: a multicountry analysis of patients and patient outcomes in GIPAP. *Globalization and health*. 2009; 5: 19. doi: 10.1186/1744-8603-5-19.
19. Mahon F. X., Nicolini F. E., Noel M. P. Preliminary report of the STIM2 study: a multicentre stop imatinib trial for chronic phase chronic myeloid leukemia de novo patients on imatinib. *The Lancet. Oncology*. 2010; 11: 1029–1035. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70233-3.
20. Marin D., Milojkovic D., Olavarria E., Khorashad J. S., de Lavallade H., Reid A. G., Foroni L., Rezvani K., Bua F., Dazzi M., Pavlu J., Klammer M. European Leukemia Net criteria for failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor. *Blood*. 2008; 112 (12): 4437–4444. doi: 10.1182/blood-2008-06-162388.

21. Decree of the Government of the Russian Federation of October 17, 2007 No. 682 Moscow "On the centralized purchase in 2008 and 2009 of medicines intended for the treatment of patients with hemophilia, cystic fibrosis, pituitary nanism, Gaucher disease, myeloid leukemia, multiple sclerosis, as well as after organ and (or) tissue transplantation". URL : <https://rg.ru/2007/10/19/lekarstva-zakupka-dok.html>. (In Russ.).
22. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of November 14, 2007 No. 704 "On approval of the standard of medical care for patients with myeloid leukemia and other hemoblastoses." URL : [https://www.medkirov.ru/docs/id/2F4250/\\$File/704_14112007.pdf](https://www.medkirov.ru/docs/id/2F4250/$File/704_14112007.pdf). (in Russ.).
23. Kutsev S., Oxenjuk O., Ovsyannikova E., Turkina A High imatinib plasma level is critically important for complete cytogenetic response maintenance in CML patients. *Haematologica the hematology journal*. – 16th congress of the European Hematology Association (London, Abstract book). 2011; 96 (2): 289–290.
24. Ovsyannikova E. G., Israpilova Z. M., Zakljakova L. V., Popov E. A. Allelic polymorphism of the HLA-DRB1 gene in chronic myeloid leukemia. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental research*. 2011; 10 (chast' 3): 538–541. (in Russ.).
25. Ovsyannikova E. G., Popov E. A., Davydkin I. L., Levitan B. N., Zaklyakova L. V., Shcherbak L. A., Teplyi A. D. Modern aspects of diagnosis, prognosis and treatment of chronic myeloid leukemia. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2015; 10 (3): 27–44. (in Russ.).
26. Ovsyannikova E. G., Davydkin I. L., Popov E. A., Israpilova Z. M., Zaklyakova L. V. Association of Gene HLA-DRB1 Polymorphism with the Outcome of Therapy of Chronic Myeloid Leukemia with Imatinib. *Haematologica the hematology journal*. – 18th Congress of the European Hematology Association (Sweden, Stockholm. Abstract book). 2013; 98: 563.
27. Abdulkadyrov K. M., Abdullaev A. O., Avdeeva L. B., Afanas'ev B. V., Vinogradova E. Ju., Vinogradova O. Ju., Volkova S. A., Glonina N. N., Glyzhina E. V., Golenkov A. K., Gusarova G. A., Domracheva E. V., Dubov S. K., Zakljakova L. V., Zarickij A. Ju., Ivanova V. L., Krinicyna E. E., Kuznecov S. V., Kuz'mina L. A., Kucev S. I., Kuchma G. B., Lazareva O. V., Lomaia E. G., Martynkevich I. S., Matveeva L. F., Morozova E. V., Peljaeva V. M., Rusakov M. N., Sudarikov A. B., Turkina A. G., Fominyh M. S., Horoshko N. D., Caur G. A., Chelysheva N. Ju., Shuvaev V. A., Shuhov O. A. Federal clinical guidelines for the diagnosis and therapy of chronic myeloid leukemia. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology*. 2013; 9 (3): 4–42. (in Russ.).
28. Kutsev S. I., Shatokhin Yu. V. The effect of interruptions of imatinib therapy on the achievement of cytogenetic and molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2009; 90 (6): 827–831. (in Russ.).
29. Zaritskiy A. Yu., Lomaya E. G., Vinogradova O. Yu., Druzhkova G. A., Kruglov S. S. The results of a multicenter study of glivec therapy in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and transfusiology*. 2007; 52 (2): 13–17. (in Russ.).
30. Turkina A. G., Zaritskiy A. Yu., Shuvaev V. A., Chelysheva E. Yu., Lomaia E. G., Morozova E. V., Golenkov A. K., Pospelova T. I., Shukhov O. A., Fominykh M. S., Gusarova G. A., Kuz'mina L. A., Abdullaev A. O., Martynkevich I. S. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical oncohematology*. 2017; 10 (3): 294–316. (in Russ.).
31. Charles M., Bollu V., Hornyak E., Coombs J., Blanchette C. M. Predictors of treatment non-adherence in patients treated with imatinib mesilate for chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2009; 114 (22): 2209.
32. Saussele S., Richter J., Guilhot J., Gruber F. X., Hjorth-Hansen H., Almeida A., Janssen J. J. W. M., Mayer J., Koskenvesa P., Panayiotidis P., Olsson-Strömberg U., Martinez-Lopez J., Rousselot P., Vestergaard H., Ehrencrona H., Kairisto V., Fabarius A., Hofmann W.K., Hochhaus A., Pffirmann M., Mahon F.X. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *The Lancet Oncology*. 2018; 19 (6): 747–757. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30192-X.
33. Campiotti L. Imatinib discontinuation in chronic myeloid leukaemia patients with undetectable BCR-ABL transcript level: A systematic review and a meta-analysis. *European Journal of Cancer*. Elsevier Ltd. 2017; 77: 48–56. doi: 10.1016/j.ejca.2017.02.028.
34. Dulucq S., Mahon F. Deep molecular responses for treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Cancer medicine*. 2016; 5 (9): 2398–411.
35. Hughes T.P., Moiraghi B., Mahon F., Boquimpani C., Kim Dong-Wook, Benyamini N., Clementino N., Shuvaev V., Ailawadhi S., Lipton J., Turkina A., de Paz R., Moiraghi B., Nicolini F. Treatment-Free Remission After Second-Line Nilotinib Treatment in Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: Results From a Single-Group, Phase 2, Open-Label Study. *Ann Intern*. 2018; 168 (7): 461–470. doi: 10.7326/M17-1094.
36. Lee S. E., Choi S., Bang J-h., Kim, Eun-Jung Jang, Ji-Young Byeun, Kim S-H., Park J. E., Jeon H. R., Oh Y. J., Kim H. J., Kim Y. K., Park J. S., Jeong S., Kim S. H., Zang D., Oh S., Kim H., Do Y., Kwak J., Kim J. A., Kim D. Y., Mun Y., Mauro M., Kim D. W. Kyeoung Predictive factors for successful imatinib cessation in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *American journal of hematology*. 2013; 88 (6): 449–454.
37. Mahon F. X., Réa D., Guilhot J., Guilhot F., Huguet F., Nicolini F., Legros L., Charbonnier A., Guerci A., Varet B., Etienne G., Reiffers J., Rousselot P. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *The Lancet Oncology*. 2010; 11 (11): 1029–1035. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70233-3.

38. Pfirmann M., Mahon F., Guilhot J., Richter J., Almeida A., Janssen J. No differences in molecular relapse-free survival after stopping imatinib treatment of chronic myeloid leukemia between patients with prior 4.5 log reduction (MR4.5) but detectable and patients with undetectable disease in the EURO-SKI trial = Blood. 2016; 128 (22): abstract 789.
39. Richter J., Mahon F. X., Guilhot J., Hjorth - Hansen H., Almeida A., Janssen J., Mayer J., Porkka K., Panayiotidis P., Olsson-Str U. Stopping tyrosine kinase inhibitors in a very large cohort of European chronic myeloid leukemia patients: results of the EURO-SKI trial. Haematologica. 2016; 101: 145.
40. Saglio G., Gale R. Prospects for achieving treatment-free remission in chronic myeloid leukaemia. British journal of haematology. 2020; 190 (3): 318–327. doi: 10.1111/bjh.16506.
41. Afanas'ev B. V., Abdullaev A. O., Al'-Radi L. S., Vinogradova O. Yu., Golenkov A. K., Zaritskiy A. Yu., Kuz'mina L. A., Kutsev S. I., Lomaia E. G., Martynkevich I. S., Morozova E. V., Obukhova T. N., Pospelova T. I., Sudarikov A. B., Turkina A. G., Tsaur G. A., Fominykh M. S., Chelysheva E. Yu., Shuvaev V. A., Shukhov O. A. Chronic myeloid leukemia, age group adults: clinical recommendations. 2020; 87 p. (in Russ.).
42. Turkina A. G., Chelysheva E. Yu., Shuvaev V. A., Gusarova G. A., Bykova A. V., Shukhov O. A., Petrova A. N., Vakhrushev M. V., Goryacheva S. R., Kolosova L. Yu., Krasikova P. S., Fominykh M. S., Martynkevich I. S., Abdullaev A. O., Sudarikov A. B., Savchenko V. G. Results of observation of patients with chronic myeloid leukemia with a deep molecular response without therapy with tyrosine kinase inhibitors. Terapevticheskiy arhiv = Therapeutic archive. 2017; 89 (12):1286–1296. doi: 10.17116/terarkh2017891286-96. (in Russ.).
43. Chelysheva E. Yu. New principles of therapy of patients with chronic myeloid leukemia. Thesis of Doctor of Medical Sciences. Moscow; 2021. 277p. (in Russ.).
44. Chelysheva E., Petrova A., Shukhov O. First interim analysis of the Russian multicenter prospective study ruski: discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia and deepmolecular response. 23th Congress of European Hematology Association. Hematologica. 2018; 2 (1): 374. doi: 10.1016/j.clml.2019.12.019.
45. Petrova A., Chelysheva E., Shukhov O., Bykova A., Nemchenko I., Gusarova G., Tsyba N., Julakian U., Shuvaev V., Fominykh M., Martynkevich I., Ionova T., Turkina A. Withdrawal syndrome after tyrosine kinase inhibitors discontinuation inpatients with chronic myeloid leukemia and deep molecular response in a multicenter prospective study (RU-SKI). HemaSphere. 2019; 3: 876–877.
46. Abdulkadyrov K. M., Shuvaev V. A., Chechetkin A. V., Bessmel'tsev S. S., Martynkevich I. S. Diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia with pharmacological justification : metodicheskie rekomendacii = methodological recommendations. Saint Petersburg: RosNIIGT FMBA. 2016; 25 p. (in Russ.).
47. Ovsyannikova E. G., Kaplanov K. D., Klitochenko T. Yu., Misyurin A. V., Davydkin I. L., Zaklyakova L. V., Popov E. A., Levitan B. N. Mutational status of imatinib-resistant patients with chronic myeloid leukemia. Onkologematologiya = Oncohematology. 2012; 7: 16–24. (in Russ.).
48. Petrova A. N., Ionova T. I., Chelysheva E. Yu., Zinkovskaya A. V., Bykova A. V., Krasikova P. S., Nemchenko I. S., Nikitina T. P., Porfir'eva N. M., Shukhov A. O., Tsyba N. N., Turkina A. G. Assessment of the quality of life in patients with chronic myeloid leukemia with a deep molecular response after discontinuation of therapy with tyrosine kinase inhibitors : results of preliminary analysis. Vestnik mezhnatsional'nogo tsentra issledovaniya kachestva zhizni = Bulletin of the International Center for Quality of Life Research. 2018; (4) :31–32. (in Russ.).
49. Hochhaus M., Baccarani R. T., Silver C., Cortes J. E., Deininger M. W., Guilhot F., Hjorth-Hansen H., Hughes T. P., Janssen J. J. W. M., Kantarjian H. M., Kim D. W., Larson R. A., Lipton J. H., Mahon F. X., Mayer J., Nicolini F., Niederwieser D., Pane F., Radich J. P., Rea D., J. Richter, Rosti G., Rousselot P., Rousselot P., Saglio G., Saubele S., Soverini S., Steegmann J. L., Turkina A., Zaritskey A., Hehlmann R. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020; 34 (4): 966–984. doi: 10.1038/s41375-020-0776-2.

Информация об авторах

Л.В. Заклякова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: zaklagma@yandex.ru.

Е.Г. Овсянникова, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой профилактической медицины и здорового образа жизни, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: elenaagma@mail.ru.

Б.Н. Левитан, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: bolev@mail.ru.

Б.А. Шамгунова, доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: bshamgunova@gmail.com.

И.Ю. Петелина, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: piy2008@yandex.ru.

М.Ю. Болгова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: marybolgova@gmail.com.

М.А. Вознюк, ассистент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: tayson.91@mail.ru.

И.К. Закляков, кандидат медицинских наук, врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики Областного клинико-диагностического Центра ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Астрахань, Россия, e-mail: ivanzakl@mail.ru.

Л.С. Овсянникова, студентка VI курса лечебного факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: ows.lyubov@mail.ru.

Information about the authors

L.V. Zaklyakova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: zaklagma@yandex.ru.

E.G. Ovsyannikova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: elenaagma@mail.ru.

B.N. Levitan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: bolev@mail.ru.

B.A. Shamgunova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: bshamgunova@gmail.com.

I.Yu. Petelina, Cand.Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: piy2008@yandex.ru.

M.Yu. Bolgova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: marybolgova@gmail.com.

M.A. Voznyuk, Assistant, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: tayson.91@mail.ru.

I.K. Zaklyakov, Cand. Sci. (Med.), Doctor of Ultrasound Diagnostics of the Department of Ultrasound Diagnostics of the Regional Clinical and Diagnostic Center, Alexandro-Mariinsky Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russia, e-mail: ivanzakl@mail.ru.

L.S. Ovsyannikova, 6th year medical student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: ows.lyubov@mail.ru.*

*Статья поступила в редакцию 22.11.2021; одобрена после рецензирования 18.01.2022; принята к публикации 25.03.2022.

The article was submitted 22.11.2021; approved after reviewing 18.01.2022; accepted for publication 25.03.2022.